ITEM 214 : THROMBOPÉNIE

DIAGNOSTIC

C

Syndrome hémorragique

- Lésion cutanée : **purpura pétéchial**, en petites tâches, rouge pourpre, pétéchial (« tête d'épingle »), non infiltré, **isolé** ou **ecchymotique**, parfois associé à de **larges hématomes.**
La découverte d'un purpura impose réalisation d'une NFS (en général P < 20 G/L).
L'importance des signes cliniques n'est pas strictement corrélée aux chiffres des plaquettes.
- **Saignement** (extériorisé ou non) : **épistaxis, hématurie, gingivorragie, ménorragie, hémorragie digestive, hémorragie méningée, hémorragie rétinienne…**

Purpura	Thrombopénique	Vasculaire
Mécanisme	Hémostase primaire par thrombopénie (+/- thrombopathie).	Vascularite (inflammation de la paroi vasculaire) ou par fragilité de la paroi des vaisseaux.
Aspect	Non infiltré. Non nécrotique. Pétéchial et/ou ecchymotique. Hématomes possibles.	Infiltré. Polymorphe et lésions associées : nécrotique, vésiculobulleux, livédoïde, ulcéré, nodules dermiques…
Localisation	Diffus. Atteintes muqueuses.	- Déclive en cas de vascularite. - Non déclive, zones de frottement en cas de fragilité capillaire.
Autres manifestations hémorragiques	Oui. Hématomes, épistaxis, gingivorragies, bulles hémorragiques intrabuccales, hémorragies viscérales.	- Non en cas de vascularite. - Oui en cas de fragilité capillaire (gingivorragies possibles dans le scorbut).

- Fréquemment **asymptomatique** : découverte fortuite dans 30 % des cas (bilan sanguin de routine, préopératoire, suivi de pathologie).
- Dépistage dans certains contextes : **hépatopathie, MAI, grossesse, sepsis grave, héparine.**
- **Manifestations thrombotiques** (rare, le plus souvent sans syndrome hémorragique) : **SAPL, MAT (PTT, SHU), TIH de type 2, CIVD, syndrome catastrophique des antiphospholipides.**

→ **Fond d'œil** indiqué seulement en cas de signes hémorragiques ou ophtalmiques ± si thrombopénie < 50 G/L.

NFS

Plaquettes < 150 G/L (quels que soient l'âge et le sexe) : vérification par le laboratoire de l'absence **d'agrégats plaquettaires** sur lame, ou de **satellitisme plaquettaire** (adhérence des plaquettes aux polynucléaires).
- **20 à 50 G/L** : signes hémorragiques rares, sauf en cas de facteur surajouté (médicament antiplaquettaire, anomalie de coagulation associée, traumatisme même minime…)
- **50 à 150 G/L** : habituellement asymptomatique (sauf thrombopathie associée).

→ Bilan étiologique seulement si thrombopénie < 100 G/L.

DD

= Fausse thrombopénie ou pseudo-thrombopénie (par consommation *in vitro*) :
- **Prélèvement difficile ou sur tube inapproprié.**
- **Activation induite par des difficultés de prélèvement.**
- **Agrégation à l'EDTA en présence de certains Ac.**
- À suspecter surtout en cas de thrombopénie profonde sans signes hémorragiques.
- Vérification : recherche d'**agrégats plaquettaires** au frottis + 2e détermination sur **tube citraté** (ajouter 10 %).

Critères de gravité

- Accident hémorragique grave (rare = 2 %) : **saignements cérébro-méningés**, **hémorragie digestive** ou **génitale** avec **déglobulisation**, **hématomes spontanés et confluents** (++ membres supérieurs et tronc).
- Généralement précédés d'hémorragies cutanéo-muqueuses.
- Urgence :
- Présence d'un **purpura ecchymotique cutanéo-muqueux extensif,** surtout **nécrotique.**
- **Bulles hémorragiques endobuccales** ou **gingivorragies importantes spontanées.**
- **Épistaxis bilatérale importante.**
- Apparition de **signes neurologiques** ou de **céphalées intenses et persistantes.**
- **Hémorragies au fond d'œil.**
- **Hématurie macroscopique.**
- **Hémorragie digestive (rectorragie et/ou méléna).**
- **Mémométrorragies.**
- **PTI résistant au traitement de 1re ligne.**
- Biologie : **thrombopénie < 20 G/L.**

Facteurs cliniques aggravants :
- Âge > 65 ans.
- Troubles de l'hémostase primaire ou de la coagulation constitutionnelle ou acquis.
- Lésions susceptibles de saigner (anévrismes, ulcères digestifs, chirurgie récente).
- Geste chirurgical ou invasif immédiat.

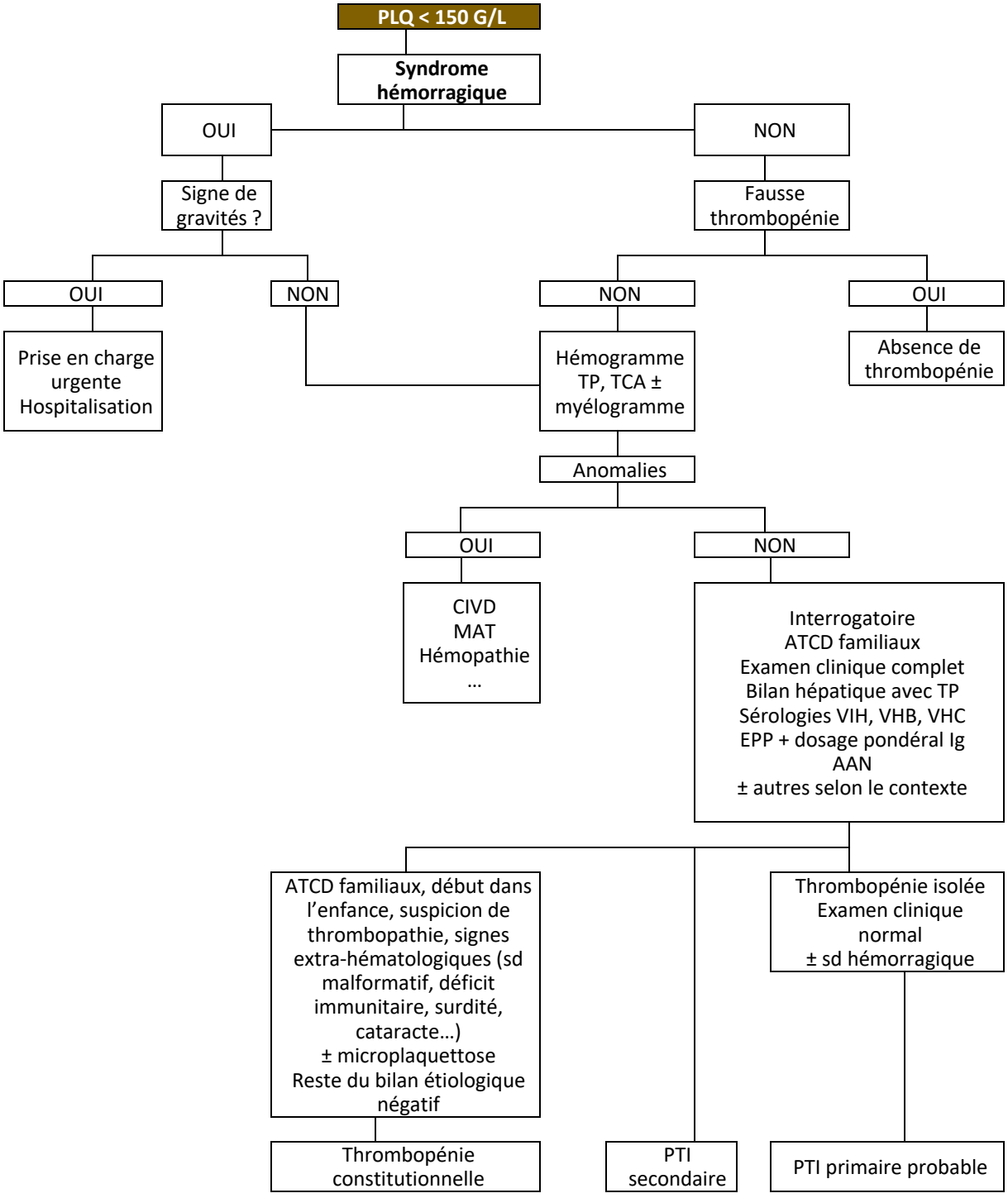
	Score de gravité de l' adulte	= Utilisé principalement dans le PTI : sévère si **> 8** → indication d'Ig IV. - **Âge** : **> 65 ans** (+2), **> 75 ans** (+5). - **Saignement cutané** : **purpura pétéchial localisé** (+1), **ecchymotique** (+2), **pétéchial** avec **localisations multiples** (+3), **pétéchial généralisé** (+4), **ecchymotique généralisé** (+5). - **Saignement muqueux** : **épistaxis unilatérale** (+2), **bilatérale** (+3), **bulle hémorragique**, **gingivorragie** (+5). - **Saignement gastro-intestinal** : **sans anémie** (+4) ou avec **anémie** et/ou **choc** (+10). - **Saignement urinaire** : **hématurie macroscopique** sans anémie (+4) ou **avec anémie** (+10). - **Saignement cérébral** ou **avec mise en jeu du pronostic vital** (+15).
BILAN ÉTIOLOGIQUE	Int	- Dater l'ancienneté de la thrombopénie. - **Contexte** : thrombopénie familiale, voyage récent (paludisme, dengue), facteurs de risque d'exposition au VIH-VHB-VHC, infection virale ou bactérienne récente, vaccination, cancer connu, grossesse, transfusion récente. - **Prise médicamenteuse** : notamment débuté **1 à 2 semaines** avant la thrombopénie. → Arrêter toute prise médicamenteuse si possible, notamment des médicaments récemment introduits.
	C	- **Syndrome tumoral** : ADP, splénomégalie, hépatomégalie. - **Malformation chez l'enfant** : anomalie squelettique (anémie de Fanconi), dysmorphie faciale (syndrome vélo-cardio-facial), fente palatine (syndrome de DiGeorge), cataracte/surdité (syndrome MYH9)…
	PC	- **NFS + réticulocytes + frottis lu par un biologiste** : • PTI : **thrombopénie isolée** ou avec **anémie par saignement.** • Pathologie médullaire maligne : **thrombopénie** exceptionnellement isolée, avec **bi/pancytopénie.** • MAT : **schizocytes.** • Myélofibrose primitive : **dacryocytes.** • Thrombopénies constitutionnelles : **micro ou macroplaquettose franche.** - **Bilan de coagulation** (**TP/TCA + fibrinogène**) systématique : recherche de CIVD ou autre trouble de l'hémostase. +/- Biologie standard : **EPS, dosage pondéral des Ig, bilan hépatique, sérologie VIH, VHC, VHB, EBV, CMV, parvovirus B19, test respiratoire à l'urée ou recherche de l'Ag bactérien dans les selles.** - **Myélogramme :** examen non obligatoire permettant d'exclure une aplasie médullaire, une leucémie aiguë ou une hémopathie sous-jacente (réalisable même si thrombopénie sévère) si : • Bi/pancytopénie (dont macrocytose). • Syndrome tumoral : ADP, splénomégalie, douleurs osseuses, AEG. • Signes cliniques évoquant une maladie de Fanconi (petite taille, anomalie des pouces, dysmorphie). • Chez le sujet âgé > **60 ans**. • PTI résistant au traitement (corticoïdes, Ig IV). - **Biopsie ostéomédullaire** (seulement si plaquettes > 50 G/L) si myélogramme non contributif dans un contexte de suspicion d'aplasie médullaire ou de myélofibrose. - **Durée de vie isotopique des plaquettes à l'indium 111.**

TTT			→ Selon la **profondeur de la thrombopénie**, son **mécanisme** (risque hémorragique plus élevé en cas de thrombopénie centrale), la présence d'un **syndrome hémorragique**, **l'âge** et le **terrain.** - En cas de saignement : **geste local** (méchage d'épistaxis, suture chirurgicale d'un ulcère gastrique…) - Thrombopénie profonde **< 20 G/L**, symptomatique, avec anomalies des autres lignées = suspicion de thrombopénie centrale : **transfusion plaquettaire.** - Signes de consommation = **CIVD** ou **microangiopathie thrombotique → urgence hématologique extrême** : transfert en réanimation spécialisée pour traitement étiologique (CIVD) ou échange plasmatique (MAT). - Thrombopénie isolée, sans organomégalie = **PTI probable** : aucune indication de transfusion de plaquette, sauf exceptionnelle complication hémorragique mettant en jeu le pronostic vital.
	Gestes autorisés	**> 100 G/L**	- **Neurochirurgie majeure** ou **chirurgie ophtalmologique complexe.**
		> 80 G/L	- **Rachianesthésie**, **chirurgie majeure.**
		> 50 G/L	- **Chirurgie mineure**, **ponction/biopsie transcutanée**, **PL.** - **Traitement antiagrégant** ou **anticoagulant.** - **Activité sportive** ou **professionnelle à risque traumatique.**
		> 30 G/L	- **Anesthésie dentaire régionale** ou **extraction dentaire.**
		> 20 G/L	- **Détartrage dentaire.**
CAUSE PÉRIPHÉRIQUE	**Purpura thrombopénique immunologique**		= **Purpura thrombopénique idiopathique** (PTI) : 1er diagnostic à évoquer devant une thrombopénie isolée (sans signe associé à l'interrogatoire, à l'examen clinique et sur la NFS) → diagnostic d'exclusion. - **Recherche d'Ac anti-plaquette** : pas réalisée en 1re intention. - **Myélogramme** : peu contributif, indication discutable (sauf pour éliminer une hémopathie maligne, en particulier avant l'instauration de corticoïdes ou chez le sujet âgé). - **PTI de l'enfant** (forme la plus fréquente) : d'apparition brutale, évolution habituellement favorable (spontanément ou sous traitement), hémorragies rares. Passage à la chronicité possible, mais cette évolution est plutôt le fait du PTI de l'adulte.
	Maladie auto-immune		- **Lupus érythémateux disséminé, SAPL.** - **Syndrome d'Evans** (thrombopénie immunologique + AHAI). - Thyroïdite auto-immune.
	Allo-Ac		- **Allo-immunisation post-transfusionnelle** ou **maternofœtale.**

<table>
<tr><td rowspan="5"></td><td colspan="2">Thrombopénie médicamenteuse</td><td>- Thrombopénie induite par l'héparine (type 1 ou 2).
- Autre : anti-arythmique, antiépileptique, ATB, chimiothérapies anticancéreuses, AINS, IPP.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Thrombopénie infectieuse</td><td>- Recherche systématique par sérologie VIH, VHC, VHB.
- Thrombopénie post-infectieuse transitoire chez l'enfant : CMV, EBV, parvovirus.
- Paludisme.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Thrombopénie par consommation</td><td>Micro-angiopathie thrombotique</td><td>= À évoquer devant : thrombopénie (par hyperconsommation), anémie hémolytique mécanique (schizocytes sur le frottis sanguin), insuffisance rénale, fièvre, signes neurologiques fluctuants (déficit, convulsion).
- Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) = syndrome de Moschcowitz : fièvre, troubles de la conscience++, douleurs abdominales, anémie hémolytique (par fragmentation (schizocytes) ou hématies en lame), associé à une insuffisance rénale modérée, diagnostic sur le dosage de l'enzyme ADAMTS13.
- Syndrome hémolytique urémique (chez l'enfant ++) : diarrhée, oligoanurie, thrombopénie, hémolyse, généralement origine infectieuse (E. coli O157 :H7, Shigella, Salmonella).
- HELLP syndrome : chez la femme enceinte.
- Médicamenteuses.
- Néoplasiques.
- Maladie auto-immunes.</td></tr>
<tr><td>CIVD</td><td>= Circonstance particulière : sepsis (surtout à Gram-), pathologie obstétricale, leucémie, cancer, hémolyse aiguë, accident transfusionnel.
Thrombopénie est un signe essentiel, tout comme la baisse du fibrinogène.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Thrombopénie par séquestration</td><td>= Thrombopénie modérée > 50 G/L, souvent associée à une neutropénie, voire une anémie.
- Hypersplénisme par splénomégalie (quelle qu'en soit l'étiologie) : hypertension portale, infections chroniques, maladies de surcharge.</td></tr>
<tr><td>CAUSE CENTRALE</td><td colspan="3">= Insuffisance de production médullaire : généralement pancytopénie, exceptionnellement thrombopénie isolée (sauf dans certaines myélodysplasies).
- Aplasie médullaire.
- Hémopathie maligne : leucémie aiguë, myélodysplasie, syndrome myéloprolifératif, lymphome, myélofibrose primitive.
- Envahissement médullaire par un cancer solide.
- Atteinte médullaire d'origine médicamenteuse ou toxique (alcool).
- Mégaloblastose : carence en folate ou vitamine B12, origine toxique ou médicamenteuse.
- Syndrome d'activation macrophagique, sepsis sévère (mécanisme mixte).
→ Diagnostic au myélogramme, voire à la biopsie ostéo-médullaire.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">CONSTITUTIONNELLE</td><td colspan="3">= Pathologies rares, le plus souvent découvertes dans l'enfance : amégacaryocytose congénitale, syndrome de Wiskott-Aldrich, maladie de May-Hegglin, syndrome MYH9…
- Thrombopénie habituellement modérée.
- Diagnostic possible à tout âge.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Signes évocateurs</td><td>- Notion de thrombopénie familiale et/ou de syndrome hémorragique et/ou d'hémopathie myéloïde.
- Chronicité : Numération plaquettaire < 150 G/L ou syndrome hémorragique depuis l'enfance.
- Syndrome hémorragique plus sévère que ne laisserait prévoir la numération plaquettaire, association à une altération des fonctions plaquettaires (thrombopathie).
- Association à un contexte polymalformatif ou dysimmunitaire.
- Absence d'autre étiologie.
- Absence de réponse aux traitements d'une thrombopénie étiquetée PTI.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">SITUATIONS PARTICULIÈRES</td><td rowspan="2">Chez la femme enceinte</td><td>Thrombopénie gestationnelle</td><td>= Cause la plus fréquente (75 %) : 5 à 7 % des grossesses normales.
- Baisse progressive des plaquettes au 2e et 3e trimestre, par hémodilution et consommation de plaquettes, disparaît quelques semaines après l'accouchement.
- Habituellement à 90 à 140 G/L.
→ Envisager une autre cause si < 70 G/L.
- Aucun risque de thrombopénie fœtale.
- Bilan : recherche d'une HTA et d'une protéinurie ± AAN et antiphospholipides.</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Pré-éclampsie (20 %) : thrombopénie dans 1/3 des cas, après 5e mois de grossesse, chez les primipares de < 20 ans ou > 30 ans. Cliniquement : HTA, douleurs abdominales, protéinurie.
- HELLP syndrome : au dernier trimestre de la grossesse.
- PTI : au 1er trimestre (cause la plus fréquente au 1er trimestre), thrombopénie marquée < 50 G/L.
- Stéatose hépatique aiguë gravidique (rare).
- Autres causes : maladie auto-immune (lupus), infection virale (VIH, CMV, EBV), médicament.</td></tr>
</table>

	Chez le nouveau-né	- **Thrombopénie allo-immune par Ac maternels** (le plus souvent **anti-HPA1a**), qui traversent la barrière placentaire : **symptomatologie hémorragique** avec **thrombopénie sévère** (< 20 G/L), diagnostic par **recherche d'Ac anti-PLT** chez la mère. Thrombopénie dure 2-4 semaines. - **Infection congénitale** (CMV, toxoplasmose, VIH), **périnatale** (*E. coli*, strepto B, *Haemophilus*) ou **néonatale tardive** (sepsis tardif, entérocolite nécrosante, staphylocoque à coagulase négative, BGN) : thrombopénie fréquente, parfois très sévère. - **Asphyxie, hypothermie, insuffisance placentaire** (pré-éclampsie, diabète, RCIU), **médicaments** ou **MAI (lupus, PTI) chez la mère** : thrombopénie modérée, inconstante, rarement au 1er plan.
	Contexte de transfusion sanguine	- **Thrombopénie de dilution** : transfusion massive **(> 10 CGR).** - **Accident transfusionnel immédiat** : inefficacité transfusionnelle ou forme plus grave avec état de choc avec collapsus, et parfois CIVD. - **Purpura transfusionnel** = **Ac antiplaquettes HPA1a** : purpura thrombopénique majeure, apparaissant **5 à 7 jours** après la transfusion d'un produit contenant des plaquettes, dure 7-10 jours.

ARBRE DÉCISIONNEL DEVANT UNE THROMBOPÉNIE


PLQ < 150 G/L
Syndrome hémorragique
OUI
NON
Signe de gravités ?
Fausse thrombopénie
OUI
NON
NON
OUI
Prise en charge urgente Hospitalisation
Hémogramme TP, TCA ± myélogramme
Absence de thrombopénie
Anomalies
OUI
NON
CIVD MAT Hémopathie …
Interrogatoire ATCD familiaux Examen clinique complet Bilan hépatique avec TP Sérologies VIH, VHB, VHC EPP + dosage pondéral Ig AAN ± autres selon le contexte
ATCD familiaux, début dans l'enfance, suspicion de thrombopathie, signes extra-hématologiques (sd malformatif, déficit immunitaire, surdité, cataracte…) ± microplaquettose Reste du bilan étiologique négatif
Thrombopénie isolée Examen clinique normal ± sd hémorragique
Thrombopénie constitutionnelle
PTI secondaire
PTI primaire probable

PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE

Purpura thrombopénique immunologique = thrombopénie périphérique acquise auto-immune secondaire ou idiopathique (diagnostic d'exclusion si bilan étiologique négatif) associée à une production médullaire inadaptée.
- Prédominance féminine, plus fréquent chez l'enfant et l'adulte jeune, puis prédominance masculine > 60 ans.
- Chez l'enfant : 70 % entre **1 et 10 ans**, révélation souvent 3 à 6 semaines après une virose ou une vaccination.
- **PTI primaire** de cause inconnue et **PTI secondaire** (15-20 %) associé à une affection/cause sous-jacente.
- 3 phases : **PTI nouvellement diagnostiqué** (< 3 mois), **PTI persistant** (3 à 12 mois) avec rémission possible, puis **PTI chronique** (> 12 mois) où la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est < 5 %.

PTI sévère = complications hémorragiques nécessitant l'instauration ou l'intensification d'un traitement.
PTI réfractaire = PTI sévère ne répondant pas ou rechutant après une splénectomie.

DIAGNOSTIC

C

Le PTI peut être totalement asymptomatique ou se manifester par un début brutal avec :
- **Syndrome hémorragique d'autant plus sévère chez l'adulte > 60 ans** (< 2 %).
- **Purpura thrombopénique** et/ou **saignements muqueux.**

L'examen clinique est le plus souvent normal : sans splénomégalie, ni syndrome tumoral, ni anomalie de l'hémostase.

DD

Le PTI est un **diagnostic d'élimination** devant une thrombopénie isolée nécessitant d'éliminer toutes les étiologies de thrombopénie suivantes :
- Amas plaquettaires à l'EDTA.
- Hyperconsommation périphérique.
- Hypersplénisme (rarement < 50 G/L).
- Insuffisance médullaire.
- Thrombopénie familiales constitutionnelles.

PC

NFS	- **Thrombopénie isolée < 100 G/L**, souvent profonde (sur tube citraté).
Myélogramme	→ Systématique si : âge > 60 ans, anomalie d'autres lignées inexpliquée, syndrome tumoral ou absence de réponse aux corticoïdes ou Ig IV. - Résultat : moelle riche en mégacaryocytes (origine périphérique), sans cellules anormales.
Bilan étiologique systématique	- **Bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène).** - **Dosage des AAN.** - **EPP** ou **dosage pondéral des Ig.** - **Bilan hépatique.** - **Bilan d'hémolyse.** - **Créatinine.** - **Sérologie VIH, VHC, VHB.** - **Frottis sanguin lu par un hématologiste biologiste.** - **Groupe sanguin + RAI dans les formes sévères.**
Selon le contexte en 2de intention	- Recherche d'**anticoagulant circulant, d'Ac anticardiolipides, d'anti-béta2-GPI.** - TSH, Ac antiperoxydase, anti-thyroglobuline, anti-récepteurs de la TSH. - Chez l'adulte : recherche d'une **infection gastrique à *Helicobacter pylori*** par **test respiratoire à l'uréase** ou **recherche d'Ag dans les selles.** - Chez l'enfant : recherche d'une **mutation WAS** chez le garçon (Wiskott-Aldrich). - **Échographie abdominale.** - **Immunophénotypage des lymphocytes circulant.** - **Immunofixation des protéines plasmatiques.** - **Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes.** - **Ac anti-plaquette** par MAIPA : peu utile (ni nécessaire, ni suffisant pour le diagnostic). → Examens inutiles : **dosage du complément**, **temps de saignement, dosage de la thrombopoïétine.**

CAUSE 2NDR

- **Infection VIH** (à tous les stades).
- **Infection VHC** (rare).
- **Maladie auto-immune : lupus systémique** ++, **SAPL, syndrome de Gougerot-Sjögren…**
- **Hémopathie lymphoïde** : **leucémie lymphoïde chronique**, **lymphome non hodgkinien.**
- **Prise médicamenteuse.**

→ En l'absence d'anomalie retrouvée : **purpura thrombopénique idiopathique.**

ÉVOLUTION

Évolution	- **Forme aiguë** avec guérison complète sans rechute en quelques jours-semaines : chez l'enfant surtout. - **Forme chronique** avec thrombopénie persistante : chez l'adulte surtout.
Complication	- Risque **d'hémorragie cérébro-méningée** à la phase aiguë et risque de **iatrogénie** à la phase chronique. - Mortalité faible **< 5 %.**

TTT

Traitement de crise	- **Abstention thérapeutique** si thrombopénie **> 30 G/L** asymptomatique. - **Corticoïdes** : 1 mg/kg/j pendant 3 semaines puis décroissance rapide ± **bolus** si forme sévère. - **Immunoglobulines polyvalentes** = forte dose 1 g/kg à J1, éventuellement renouvelé à J2 ou J3 : en 1re intention si forme grave (score hémorragique > 8, associée à la corticothérapie) ou en 2de intention. → Le traitement initial ne modifie pas l'histoire naturelle de la maladie.

	Traitement de fond	= Si échec de traitement de PTI récent, si PTI persistant = 3 à 12 mois ou si PTI chronique > 12 mois. - **Abstention thérapeutique** si thrombopénie **> 30 G/L** ou **> 50 G/L si FdR** (nécessité d'anticoagulant ou antiagrégant, sujet âgé, comorbidité, lésion à risque hémorragique, signes hémorragiques…) - **Androgène** = **danazol** (Danatrol®) ou **dapsone** (Disulone®). - **Hydroxychloroquine** (Plaquenil®) si AAN +. - **Rituximab** (Mabthera®) en 2de intention. → La corticothérapie prolongée n'est plus indiquée dans le PTI.
	En dernière intention	- **Splénectomie** : 70 % de succès, possible uniquement après 12 mois d'évolution. - **Agoniste du récepteur de la thrombopoïétine** : **romiplostim** (Nplate®), **eltrombopag** (Revolade®). - **Immunosuppresseur** : **azathioprine** (Imurel®), **cyclophosphamide** (Endoxan®), **ciclosporine** (Néoral®) ou **mycophénolate-mofétil** (Cellcept®).
	Mesures associées	- Proscrire (si thrombopénie < 50 G/L) : antiagrégant plaquettaire, anticoagulant, AINS, injection intramusculaire, gestes invasifs à risque, sports traumatisants. - Blocage préventif des règles chez la femme en période d'activité génitale : **contraception orale continue.** → Aucune indication de **transfusion plaquettaire**, sauf si syndrome hémorragique avec urgence vitale.